

PCT/JP03/15481
Rec'd PCT/JP 27 MAY 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

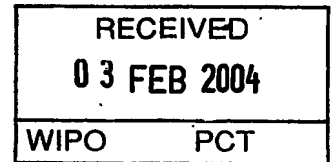
03.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 5 1 3 4 5
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 5 1 3 4 5]



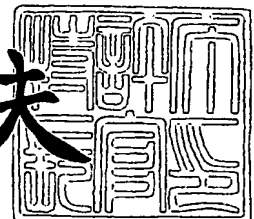
出 願 人
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 1 1 8 6 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 H12-1844Q4

【提出日】 平成14年12月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/16

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内

【氏名】 金井 文彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所内

【氏名】 熊澤 利昭

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 島田 純一

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 廣瀬 了

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所内

【氏名】 市村 通朗

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

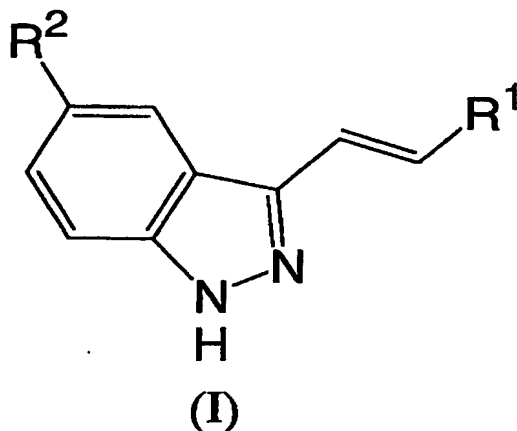
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
【発明の名称】 JNK阻害剤
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



[式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表し、

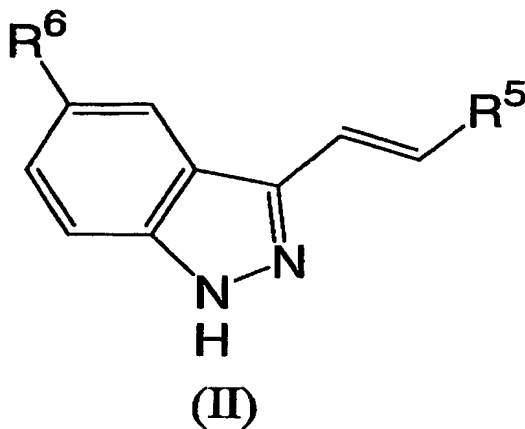
R^2 は、

- a) 水素原子、
 - b) NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコシカルボニルを表す)、
 - c) カルボキシ、
 - d) $CONR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコシカルボニルを表す)、
 - e) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
 - f) 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
- を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する JNK (c-Jun N末キナーゼ: c-Jun N-terminal Kinase) 阻害剤。

【請求項 2】 一般式 (I I)

【化 2】



[式中、 R^5 は置換もしくは非置換のピリジルを表し、 R^6 は、

- a) $NR^{3B}R^{4B}$ (式中、 R^{3B} および R^{4B} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、またはヘテロアロイルを表す)、
 - b) カルボキシ、
 - c) $CONR^{3C}R^{4C}$ (式中、 R^{3C} および R^{4C} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換のアリールを表す)、
 - d) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
 - e) 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
- を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 3】 請求項 1 記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

【請求項 4】 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育

不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である請求項3記載の脳神経変性疾患治療剤。

【請求項5】 請求項1記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

【請求項6】 請求項2記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

【請求項7】 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である請求項6記載の脳神経変性疾患治療剤。

【請求項8】 請求項2記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

【請求項9】 請求項2記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、脳神経変性疾患の治療等に有用なJNK阻害剤に関する。また本発明は、JNK阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用なインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

JNK (c-Jun N末キナーゼ: c-Jun N-terminal Kinase) は、高張刺激や紫外線、タンパク質合成阻害剤等の物理的、化学的ストレスやTNF- α (腫瘍壊死因子- α : Tumour Necrosis Factor- α)、IL-1 (インターロイキン-1: Interleukin-1) 等のサイトカインによって活性化され、AP-1 (アクティベータープロテイン-1: Activator Protein-1) 転写因子であるJun

をリン酸化してその転写活性を上昇させる酵素であり、ストレス応答やアポトーシスに参与している。特にアポトーシスでは、血清除去による PC12 細胞のアポトーシスやセラミドを介したアポトーシスで JNK が必須の役割を果たしていること、また種々の細胞株やラット新生児線条体神経細胞初代培養のアポトーシスの際に JNK が活性化されていることが知られている [日本臨床 56 巻、1779 頁 (1998 年) ; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、273 巻、3756 頁 (1998 年)]。

【0003】

現在、JNK には JNK1、JNK2、JNK3 の 3 種のサブタイプが存在することが知られており、JNK3 のノックアウトマウスにおいて、興奮性神経毒による海馬の細胞死が顕著に低減されることも報告されている [ネイチャー (Nature)、389 巻、865 頁 (1997 年)]。従って、JNK 阻害剤は脳神経変性疾患治療剤として有用であると考えられる。

【0004】

従来、JNK 阻害剤としては、オキシインドール誘導体等が知られている (特許文献 1、2、3 参照)。

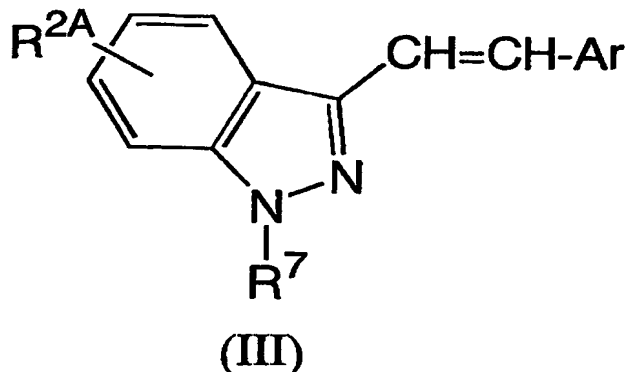
インダゾール誘導体としては、種々の化合物が知られている (特許文献 4、5、6 参照)。その中で特許文献 6 記載の化合物は JNK 阻害活性を有することが示されている。

【0005】

特許文献 4 においては、式 (III)

【0006】

【化3】



【0 0 0 7】

式中、

R^{2A}は水素原子、ニトロ、NR^{3D}R^{4D} [式中、R^{3D}およびR^{4D}は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイル（該低級アルカノイルの炭素数は1～6である）等を表す] 等を表し、R⁷は水素原子等を表し、

A_rはピリジル、置換もしくは非置換の2-オキソクロメニル(2-オキソクロメニル基はそのベンゼン環上でエテニル基(-CH=CH-)と結合し、2-オキソクロメニル基上の置換基は炭素数1~6の低級アルキルまたは炭素数1~6の低級アルコキシである)、フェニルまたは置換フェニル[該置換フェニル上の置換基Q^{1a}、Q^{2a}およびQ^{3a}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、炭素数1~6の低級アルキル、ヒドロキシ、炭素数1~6の低級アルコキシ、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、炭素数1~6の低級アルコシカルボニル、NR^{3E}R^{4E}(式中、R^{3E}およびR^{4E}は前記R^{3D}およびR^{4D}と同義である)またはO(CH₂)_{nd}NR^{3D1}R^{4D1}(式中、n_dは1~6の整数であり、R^{3D1}およびR^{4D1}は前記R^{3D}およびR^{4D}と同義である)を表すか、Q^{1a}~Q^{3a}の任意の2つが一緒になって-O(CR^{3F}R^{4F})O-(式中、末端の2つの酸素原子はフェニル基上のオルト位でフェニル基に結合し、R^{3F}およびR^{4F}は同一または異なって、水素または炭素数1~6の低級アルキルを表すか、R^{3F}とR^{4F}が一緒になって炭素数4~5のアルキレン基を形成する)を表す。但し、該置換フェニルの置換基Q^{1a}、Q^{2a}およびQ^{3a}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、炭素数1~6の低級アルキル、ヒドロキシ、炭素数1~6の低級アルコキシ、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、炭素数1~6の低級アルコシカルボニル、NR^{3E}R^{4E}(式中、R^{3E}およびR^{4E}は前記R^{3D}およびR^{4D}と同義である)またはO(CH₂)_{nd}NR^{3D1}R^{4D1}(式中、n_dは1~6の整数であり、R^{3D1}およびR^{4D1}は前記R^{3D}およびR^{4D}と同義である)を表すか、Q^{1a}~Q^{3a}の任意の2つが一緒になって-O(CR^{3F}R^{4F})O-(式中、末端の2つの酸素原子はフェニル基上のオルト位でフェニル基に結合し、R^{3F}およびR^{4F}は同一または異なって、水素または炭素数1~6の低級アルキルを表すか、R^{3F}とR^{4F}が一緒になって炭素数4~5のアルキレン基を形成する)を表す。

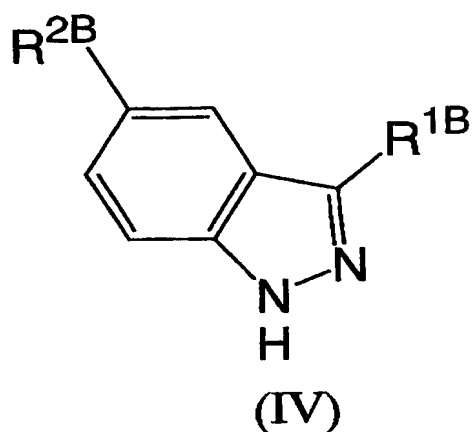
2aおよびQ3aは同時に水素ではない]を表す]で表される化合物が開示されている。

【0008】

特許文献5においては、細胞分化抑制作用を有する式(IV)

【0009】

【化4】



【0010】

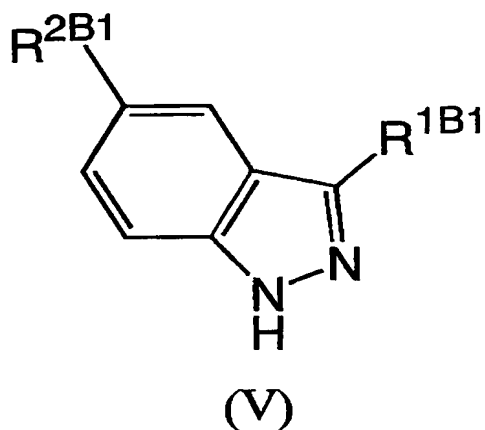
[式中、 R^{1B} は $CH=CH-R^{1C}$ (式中、 R^{1C} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等を表す)を表し、 R^{2B} は $CH=CH-R^{1C1}$ (式中、 R^{1C1} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール等を表す)を表す]で表される化合物が開示されている。

【0011】

特許文献6においては、JNK阻害活性を有する式(V)

【0012】

【化 5】



【0 0 1 3】

[式中、R^{1B1}はCH=CH-R^{1D}（式中、R^{1D}は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等を表す）を表し、R^{2B1}は水素原子、アミノ等を表す] で表される化合物が開示されている。

【0 0 1 4】

【特許文献 1】

国際公開第 0 0 / 3 5 9 0 6 号パンフレット

【0 0 1 5】

【特許文献 2】

国際公開第 0 0 / 3 5 9 0 9 号パンフレット

【0 0 1 6】

【特許文献 3】

国際公開第 0 0 / 3 5 9 2 1 号パンフレット

【0 0 1 7】

【特許文献 4】

特開平 2 - 3 2 0 5 9 号公報

【0 0 1 8】

【特許文献 5】

国際公開第 0 1 / 5 3 2 6 8 号パンフレット

【0 0 1 9】

【特許文献6】

国際公開第02/10137号パンフレット

【0020】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、脳神経変性疾患の治療等に有用な JNK 阻害剤を提供すること、および JNK 阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用な新規インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

【0021】

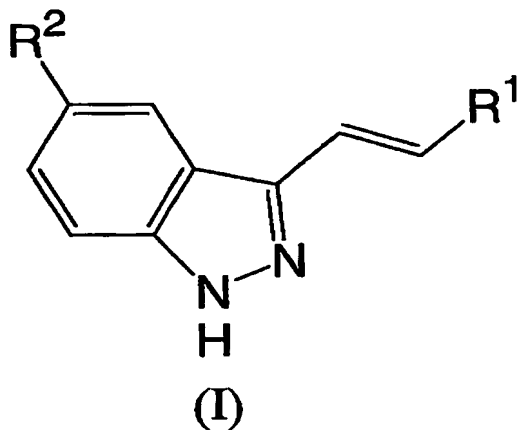
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の (1) ~ (9) に関する

(1) 一般式 (I)

【0022】

【化6】



【0023】

[式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^2 は、

a) 水素原子、

b) NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、

c) カルボキシ、

d) CONR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコシカルボニルを表す)、

e) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または

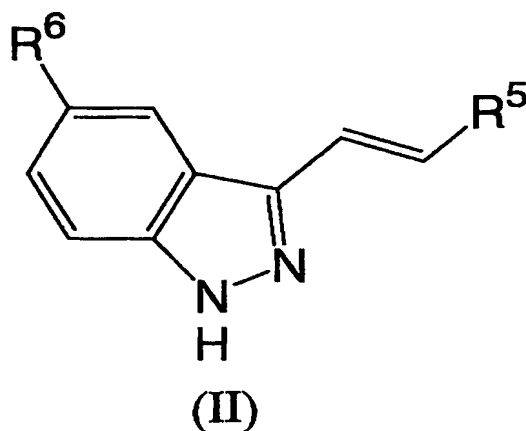
f) 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する JNK (c-Jun N末キナーゼ: c-Jun N-terminal Kinase) 阻害剤。

(2) 一般式 (II)

【0024】

【化7】



【0025】

[式中、 R^5 は置換もしくは非置換のピリジルを表し、
 R^6 は、

a) NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、またはヘテロアロイルを表す)、

b) カルボキシ、

- c) CONR^3CR^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換のアリールを表す)、
- d) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
- e) 置換もしくは非置換の低級アルキニル、
- を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(3) 第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

(4) 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である第(3)項記載の脳神経変性疾患治療剤。

(5) 第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

(6) 第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

(7) 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である第(6)項記載の脳神経変性疾患治療剤。

(8) 第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

(9) 第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬。

【0026】

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

本明細書中の化合物の各基の定義において、低級アルコシカルボニルのアルキル部分は、例えば炭素数 1～8 の直鎖または分岐状のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等を表す。

【0027】

低級アルケニルは、例えば炭素数 2～8 の直鎖または分岐状のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等を表す。

低級アルキニルは、例えば炭素数 2～8 のアルキニル、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等を表す。

【0028】

低級アルカノイルは、例えば炭素数 1～8 の直鎖または分岐状のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等を表す。

アリールおよびアロイルのアリール部分は、例えばフェニル、ナフチル等を表す。

【0029】

複素環基は、例えばピロリジニル、ピペリジニル、1, 2-ジヒドロピリジル、N-置換もしくは非置換のピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等であり、低級アルキルおよび低級アルカノイルはそれぞれ前記と同義である）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、N-置換もしくは非置換のホモピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等であり、低級アルキルおよび低級アルカノイルはそれぞれ前記と同義である）等の脂肪族複素環基または例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサ

ジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、クマリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラジニル等の芳香族複素環基を表す。

【0030】

ヘテロアロイルにおけるヘテロアリアル部分は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、クマリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラジニル等の芳香族複素環基を表す。

【0031】

置換低級アルケニル、置換低級アルキニルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば

- a) ヒドロキシ、
- b) 低級アルコキシ
- c) オキシ、
- d) カルボキシ、
- e) 低級アルコキシカルボニル、
- f) NR^8R^9 [式中、 R^8 および R^9 は同一または異なって、水素原子、または低級アルキルを表すか、または R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基（該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい）を形成する]、
- g) $\text{CONR}^{8A}\text{R}^{9A}$ (式中、 R^{8A} および R^{9A} はそれぞれ前記 R^8 および R^9 と同義である)、
- h) 置換アリアル（該置換アリアルにおける置換基は、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニル等である）、
- i) 置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、低級アルコキシ等である）、
- j) ヘテロアロイル、

k) アリールスルホニル等
があげられる。

【0032】

置換低級アルケニル、置換低級アルキニルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基の定義において、低級アルコキシカルボニルは前記と同義であり、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分は、前記の低級アルコキシカルボニルのアルキル部分と同義である。アリール、ヘテロアロイルおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基（該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい）は、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、N-置換ピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等である）、ホモピペラジニル、N-置換ホモピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等である）、ピロリル、インドリル、イソインドリル等を表す。アリールスルホニルのアリール部分は前記アリールと同義である。

【0033】

置換アリール、置換アロイル、置換ピリジルおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば

- a) 置換もしくは非置換の低級アルコキシ、
- b) カルボキシ、
- c) 低級アルコキシカルボニル
- d) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} および R^{11} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、アラルキル、低級アルカノイル、アロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す）、
- e) $\text{CONR}^{10}\text{AR}^{11}\text{A}$ （式中、 R^{10}A および R^{11}A はそれぞれ前記 R^{10} および R^{11} と同義である）、
- f) 置換もしくは非置換の低級アルキル、
- g) オキソ、
- h) ホルミル等

があげられる。

【0034】

置換アリール、置換アロイル、置換ピリジルおよび置換複素環基における置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイルおよびアロイルはそれぞれ前記と同義である。アラルキルのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものを表す。置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルケニルにおける置換基と同義である。

【0035】

化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩があげられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【0036】

次に化合物 (I I) の製造法について説明する。

なお、以下に記載の反応工程、構造式、表等における Me、Ac、Ph、Bz はそれぞれメチル、アセチル、フェニル、ベンゾイルを意味する。また、以下に記載の反応工程における各基の定義は、特に断らない限り、前記それぞれの基の定義と同義である。

【0037】

また、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の

導入および脱離方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] 等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

【0038】

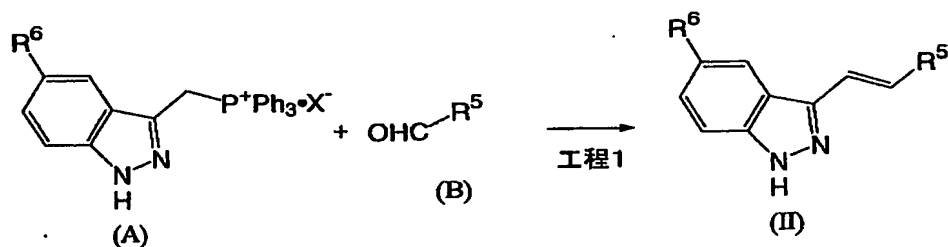
化合物 (I I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

製造法 1

化合物 (I I) は、公知の方法 [例えば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、52巻、19頁 (1987年) ; カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、51巻、792頁 (1973年)] に準じて得られる化合物 (A) から、下記の工程によって製造することができる。

【0039】

【化 8】



【0040】

(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表し、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である)

工程 1

化合物 (A) を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、塩基存在下、化合物 (B) と反応させることにより、化合物 (I I) を得ることができる。

【0041】

塩基としては、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。化合物 (A) に対して、化合物 (B) および塩基はそれぞれ 1 ~ 10 当量用いられる。反応は通常 0℃ ~ 100℃ の間の温度で行われ、1 ~ 72 時間で終了する。

製造法 2

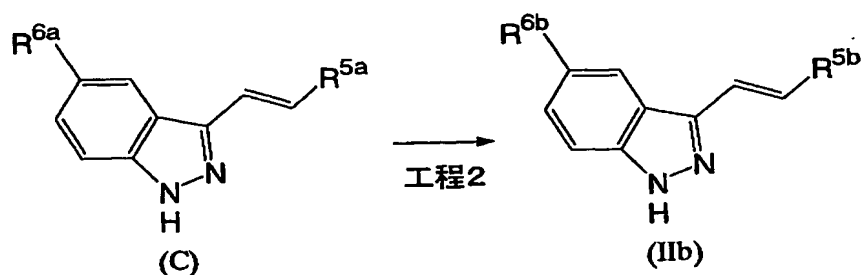
化合物 (II) のうち、R⁵ または R⁶ 部分に特定の官能基を有する化合物 (IIb) は、製造法 1 または公知の方法 (例えば、特開平 2-32059 号公報) に準じて得られる R⁵ または R⁶ 部分に他の官能基を有する化合物 (C) から、下記の工程によっても製造することができる。

【0042】

なお、下記の工程 2-1 ~ 2-8 において化合物 (IIb) 等と示す全ての化合物が化合物 (II) の範囲に含まれるわけではないが、便宜上、化合物 (IIb) と表す。また、下記の工程 2-1 ~ 2-8 において化合物 (C) と表記された化合物であっても、化合物 (II) に含まれる化合物もある。

【0043】

【化 9】



【0044】

(式中、R^{5a}、R^{6a}、R^{5b} および R^{6b} はそれぞれ下記の各工程 2-1 ~ 2-8 で定義する基を表す。ただし、下記の各工程 2-1 ~ 2-8 で特に定義のない場合は、R^{5a} および R^{5b} は R⁵ と同義であり、R^{6a} および R^{6b} は R⁶ と同義である)

工程 2-1

(工程2-1においては、R^{5a}およびR^{6a}のうち少なくとも1つは低級アルコキシカルボニルを含む置換基を表し、R^{5b}およびR^{6b}のうち少なくとも1つはカルボキシを含む置換基を表す)

化合物(C)を水中、または水とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等との混合溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基または塩酸等の酸存在下、加水分解に付すことにより、化合物(IIb)を得ることができる。

【0045】

化合物(C)に対して、酸または塩基は0.1~10当量用いられる。反応は通常20℃~100℃の間の温度で行われ、1~24時間で終了する。

工程2-2

(工程2-2においては、R^{6a}はニトロを表し、R^{6b}はアミノを表す)

化合物(C)を水、エタノール等の単独もしくは混合溶媒中または無溶媒で、濃塩酸、酢酸等の酸存在下、スズ、鉄等の還元剤で処理するか、または水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等の触媒存在下、水素雰囲気下もしくはヒドラジン水和物、ギ酸アンモニウム等の水素供与体存在下、還元反応に付すことにより、化合物(IIb)を得ることができる。

【0046】

化合物(C)に対して、スズ、鉄等の還元剤は1~20当量、触媒は0.5~100重量%、水素供与体は1~100当量用いられる。反応は通常0℃~100℃の間の温度で行われ、1~72時間で終了する。

工程2-3

[工程2-3においては、R^{5a}およびR^{6a}のうち少なくとも1つはカルボキシを含む置換基を表し、R^{5b}およびR^{6b}のうち少なくとも1つはCONR^{3D}R^{4D}(式中、R^{3D}およびR^{4D}はそれぞれ前記R^{3C}およびR^{4C}と同義である)を含む置換基を表す]

【0047】

化合物(C)をジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、

N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ポリマーバウンダー1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性化剤存在下、 $\text{HN}R^{3D}R^{4D}$ (式中、 R^{3D} および R^{4D} はそれぞれ前記と同義である)で示される化合物(III)と反応させることにより、化合物(I Ib)を得ることができる。

【0048】

化合物(C)に対して、縮合剤、活性化剤および化合物(III)はそれぞれ1~20当量用いられる。反応は通常-20℃~80℃の間の温度で行われ、30分間~24時間で終了する。なお化合物(III)の種類によっては、あらかじめ活性化剤と混合することにより塩を調製してから反応に用いることもできる。

工程2-4

[工程2-4においては、 R^{6a} はアミノを表し、 R^{6b} は NHCOR^{12} (式中、 R^{12} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールを表す)を含む置換基を表す]

R^{12} の定義において、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ前記と同義である。置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルケニルにおける置換基と同義であり、置換アリールにおける置換基は前記と同義である。

【0049】

化合物(C)をジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、p-ジメチルアミノピリジン、ポリビニルピリジン、4-モルホリノメチルポリスチレン、4-ピペリジノポリスチレン等の塩基存在下、 $R^{12}\text{COC}1$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)で示さ

れる化合物 (I V) または $(R^{12}CO)_2O$ (式中、 R^{12} は前記と同義である) で示される化合物 (V) と反応させるか、またはジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ポリマーバウンド-1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等の縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性化剤存在下、 $R^{12}CO_2H$ (式中、 R^{12} は前記と同義である) で示される化合物 (V I) と反応させることにより、化合物 (I I b) を得ることができる。

【0050】

化合物 (C) に対して、塩基、化合物 (I V) または化合物 (V)、縮合剤、活性化剤および化合物 (V I) はそれぞれ1~20当量用いられる。反応は通常-20℃~80℃の間の温度で行われ、30分間~24時間で終了する。

工程2-5

(工程2-5においては、 R^{6a} はハロゲンを表し、 R^{6b} はカルボキシを表す)

化合物 (C) をテトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム等の強塩基で処理した後、気体もしくは固体の二酸化炭素等を反応させることにより、化合物 (I I b) を得ることができる。

【0051】

化合物 (C) に対して、強塩基は1~10当量、二酸化炭素は1~200当量用いられる。反応は通常-80℃~30℃の間の温度で行われ、1~24時間で終了する。

工程2-6

(工程2-6においては、 R^{6a} はハロゲンを表し、 R^{6b} は置換もしくは非置換の低級アルキニルを表す)

【0052】

化合物 (C) をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水、ジエチルアミン等の単独または混合溶媒中、酢酸パラジウム、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム、ジクロロ(ビストリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキ

ス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒、およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ（*o*-トリル）ホスフィン、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン等の配位子存在下もしくは非存在下、ハロゲン化第一銅（該ハロゲン化第一銅におけるハロゲンは前記と同義である）等の触媒存在下もしくは非存在下、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基存在下もしくは非存在下、置換もしくは非置換のアルキン（該置換アルキンにおける置換基は前記置換アルキニルにおける置換基と同義である）と反応させることにより、化合物（II b）を得ることができる。

【0053】

化合物（C）に対して、置換もしくは非置換のアルキンは1～10当量、パラジウム触媒および配位子はそれぞれ0.01～10当量、ハロゲン化第一銅および塩基はそれぞれ0～10当量用いられる。反応は通常0℃～150℃の間の温度で行われ、1～120時間で終了する。

工程2-7

（工程2-7においては、R^{5a}およびR^{6a}のうち少なくとも1つはホルミルまたは低級アルコキシカルボニルを含む置換基であり、R^{5b}およびR^{6b}のうち少なくとも1つはヒドロキシメチルを含む置換基である）

化合物（C）を水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン等の単独または混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤で処理することにより、化合物（II b）を得ることができる。

【0054】

化合物（C）に対して、還元剤は1～10当量用いられる。反応は通常-78℃～100℃の間の温度で行われ、5分間～24時間で終了する。

工程2-8

（工程2-8においては、R^{6a}はホルミルであり、R^{6b}は置換もしくは非置換の低級アルケニルである）

化合物（C）をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N，N-ジメ

チルホルムアミド、トルエン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、塩基存在下もしくは非存在下、 $R^{13}CH_2P+Ph_3 \cdot X^-$ (式中、Xは前記と同義であり、 R^{13} は置換低級アルケニルにおける置換基または水素原子である) で示される化合物 (V I I)、 $R^{13}CH_2P(O)(OR^{14})_3$ (式中、 R^{13} は前記と同義であり、 R^{14} はメチルまたはエチルである) で示される化合物 (V I I I) または $R^{13}CH=PPPh_3$ (式中、 R^{13} は前記と同義である) で示される化合物 (I X) と反応させることにより、化合物 (I I b) を得ることができる。

【0055】

塩基としては、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム等が用いられる。化合物 (C) に対して、化合物 (V I I)、化合物 (V I I I) または化合物 (I X) は1~10当量、塩基は1~10当量用いられる。反応は通常0℃~100℃の間の温度で行われ、1~72時間で終了する。

【0056】

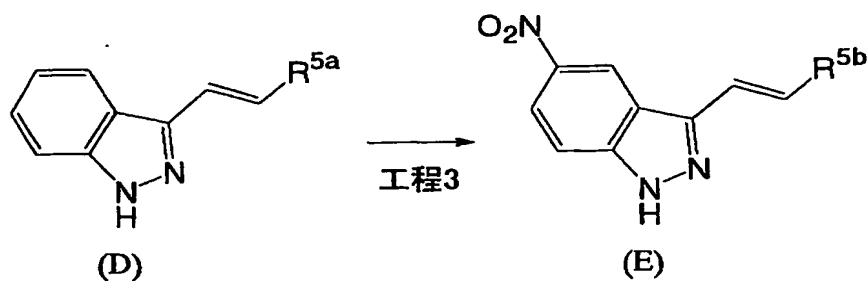
化合物 (I I) および原料化合物における R^5 または R^6 に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著、(1989年)] によっても行うことができる。

【0057】

工程2-2の原料として用いる化合物 (C) は、以下の工程3により製造することができる (以下の式においては、工程2-2の原料となる化合物 (C) を便宜上、化合物 (E) と記載する)。

【0058】

【化10】



【0059】

工程3

化合物 (D) を濃硝酸－濃硫酸混合物で処理することにより、化合物 (E) を得ることができる。

化合物 (D) に対して、濃硝酸および濃硫酸は5～100当量用いられる。反応は通常－10℃～20℃の間の温度で行われ、1～24時間で終了する。

上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (II) を得ることができる。

【0060】

化合物 (I) は、上記の化合物 (II) の製造方法に準じてまたは公知の方法に準じて合成するか、市販品を購入することにより入手することができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0061】

化合物 (I) および化合物 (II) には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るが、可能な異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明で使用されるか本発明に包含される。

化合物 (I) または化合物 (II) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) または化合物 (II) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に化合物 (I) または化合物 (II) を溶

解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

【0062】

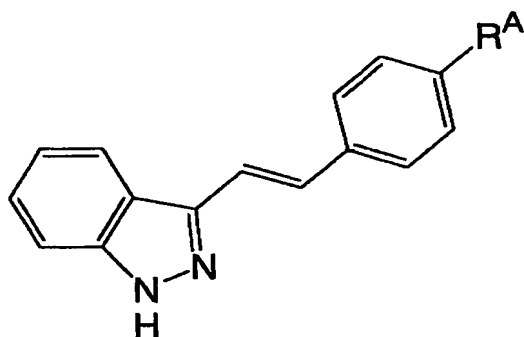
また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩、および化合物 (II) またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明で使用されるかまたは本発明に包含される。

化合物 (I) の具体例としては、例えば化合物 1 および 2 があげられる。化合物 (II) の具体例としては、例えば化合物 1 および 2 以外の実施例化合物があげられる。

【0063】

【表 1】

第 1 表

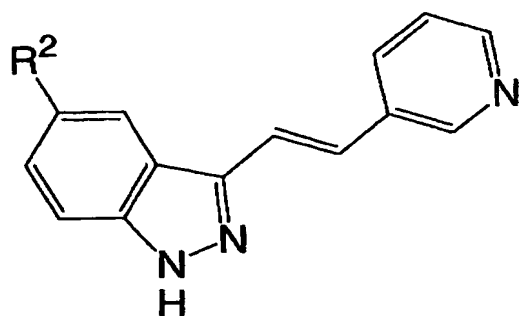


化合物番号	R^A	塩
1	$OCH_2CH_2NMe_2$	HCl

【0064】

【表 2】

第 2 表 (1)

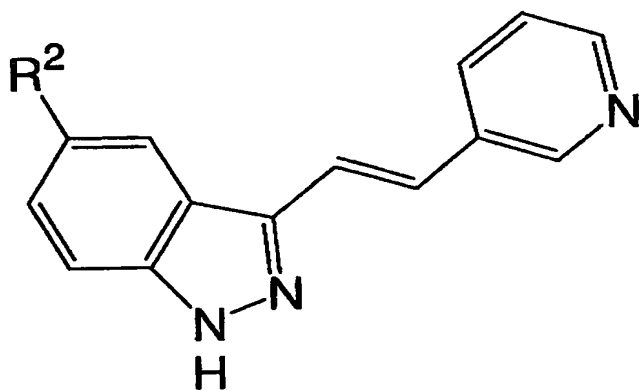


化合物 番号	R ²
2	H
3	NHAc
4	NHBz
5	NHCO(CH ₂) ₃ CH ₃
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

【0065】

【表3】

第2表(2)

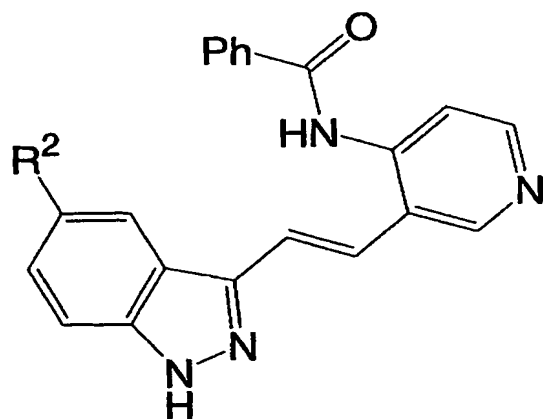


化合物 番号	R ²
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

【0066】

【表 4】

第 3 表



化合物 番号	R ²
23	
24	

【0067】

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、その薬理作用、投与目的等に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0068】

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤、デンプン等の

崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤等を常法に従って用いればよい。錠剤1個あたり1~200mgの活性成分を含有する錠剤が好適である。

【0069】

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、オリーブ油、落花生油等の植物油、オレイン酸エチル、プロピレングリコール等の溶剤、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコース等の等張化剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤等を常法により用いればよい。

【0070】

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.1~50mg/kgを投与するのが好ましい。

次に化合物(I)の活性について試験例で説明する。

試験例1 JNK3阻害作用

マウスJNK3を発現させたCOS-7細胞粗抽出液を標記酵素液とした。また、Glutathione-S-transferase (GST)-JSAP1 (JNK/SAPK associated protein 1) 融合タンパク質をE. coliで発現させ、その粗抽出液を Glutathione Sepharose 4B カラムを用いてアフィニティ精製した。酵素液3 μ L、試験化合物を含む50 μ Lの反応液[該反応液においては、生理食塩水/試験化合物を含むDMSO溶液(重量比)=99/1に調整されている]、50 μ Lの基質溶液(終濃度3 μ mol/L ATP)、および0.75 μ Ci/mL [γ -³³P]-ATP、66 μ g/mL (1.5 μ mol/L) のGST-JSAP1融合タンパク質反応液を30℃で15分間インキュベートした。エタノールを添加して反応を停止し、GST-JSAP1融合タンパク質を沈殿させた。沈殿したタンパク質をフィルターメイトハーベスター (Packard Instruments) で濾過し、ユニフィルタープレートGF/Bに吸着させた。TopCount-HTS (Packard Instruments) を

用いてGST-JSAP1融合タンパク質への $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ からの放射活性の取り込みを定量し、酵素阻害活性を算出した。酵素阻害活性は50%酵素活性阻害濃度(IC₅₀)として、統計解析ソフトSAS(Release 6.12、SAS Institute, Inc)を用いてProbit(L)法により算出した。

【0071】

結果を、第4表に示す。

【0072】

【表5】

第4表

化合物番号	JNK3 阻害活性 (IC ₅₀ / μM)
1	0.26
2	0.46
6	0.37
7	1.2
9	0.55
11	0.24
12	0.096
14	0.49
15	0.27
17	0.18
18	0.24
19	0.21
21	0.25
23	0.064
24	0.075

【0073】

試験例2 神経成長因子 (NGF) により分化した副腎細胞株PC12の、NGF除去による細胞死抑制作用

10%ウマ血清、5%牛胎児血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含む Roswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640培地 (GIBCO BRL, Life Technologies) で 6.0×10^4 個 / mL に調製したPC12細胞をpolyethyleneimine でコートした24穴マルチディッシュ (Nulge Nunc International、番号: 143982) に各ウェルあたり 0.5 mL ずつ分注した。細胞をディッシュに接着させた後、培地を除き、0.5 mLの1%ウマ血清、ペニシリン/ストレプトマイシン、および 50 ng / mLマウスnerve growth factor (NGF) を含むRPMI1640培地を加え、炭酸

ガスインキュベーター内で37℃で9～12日培養し神経細胞様に分化させた。試験化合物のDMSO溶液の希釈系列を作製し、1%ウマ血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含みNGFを含まない培地で希釈した (DMSO 終濃度 0.1%)。培地を除き、0.5 mLの試験化合物、1%ウマ血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含みNGFを含まない培地で2度洗浄し、改めて各ウェルに0.5 mLの上記培地を添加した後、炭酸ガスインキュベーター内で37℃で24時間培養した。培地を除き、各ウェルに0.2 mLの試験化合物を含まない1%ウマ血清、ペニシリン/ストレプトマイシン、NGF、および 1 mg / mL 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) を含む培地を添加した後、炭酸ガスインキュベーター内で 37℃で4時間培養した。各ウェルに 0.6 mL のDMSOを加え、0.2 mLを96ウェルマルチタイタープレート (Nulge Nunc International、番号: 167008) に移し、マイクロプレートリーダー EL3401 (BIO-TEK) で590 nm、および630 nmでの吸光度を測定した。各ウェルごとの630 nmでの吸光度から590 nmでの吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出し、NGF除去をしていない細胞での値を100%、NGFを除去した細胞での値を0%として既知濃度の試験化合物で処理した細胞から得られた差吸光度を比較することにより、試験化合物細胞死抑制作用 (%) を算出した。

【0074】

結果を第5表に示す。

【0075】

【表6】

第5表

化合物 番号	試験化合物3 μ mol / L に おける 細胞死抑制活性 (%)
1	63
2	44
4	64
14	62

【0076】

【実施例】

以下に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例に用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)においては、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。尚、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上広いシグナルであることを表す。

【0077】

実施例1 (E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-(E)-5-(2-カルボキシビニル)-1H-インダゾール (化合物23)

工程1

参考例5に準じて、ヨウ化(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム502 mg (0.908 mmol)、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-カルボキサリデヒド202 mg (0.908 mmol)および炭酸カリウム377 mg (2.72 mmol)より、(E)-5-ブロモ-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾールを271 mg (72%)得た。

【0078】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.48 (s, 9H), 7.47 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.43 (brs, 1H), 13.40 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 415 $[M+1]^+$

工程2

(E)-5-ブロモ-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール271 mg (0.651 mmol)をテトラヒドロフラン7.5 mLに懸濁させ、水素化ナトリウム94 mg (2.3 mmol)を加えて室温にて30分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.56 mol / Lヘキサン溶液) 2.5 mL (3.9 mmol)を加えて同温度にて1時間攪拌した

。反応液にN, N-ジメチルホルムアミド1.0 mL (13 mmol)を加えて同温度にてさらに1時間攪拌し、反応液を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 20/1/1) にて精製することにより、(E)-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル) ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒドを132 mg (56%)得た。

【0079】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1.49 (s, 9H), 7.57 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.44 (brs, 1H), 10.07 (s, 1H), 13.67 (brs, 1H).

工程 3

(E)-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル) ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド332 mg (0.912 mmol)にトリフルオロ酢酸3.77 mL (49.1mmol)を加えて40℃にて2時間攪拌した。残渣に氷水を加え、10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、生じた沈殿を濾取するところにより、(E)-3-[2-(4-アミノピリジン-3-イル) ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒドを256 mg (定量的)得た。

【0080】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 6.43 (brs, 2H), 6.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.59 (brs, 1H).

工程 4

後述の実施例4に準じて、(E)-3-[2-(4-アミノピリジン-3-イル) ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド85 mg (0.27 mmol)、トリエチルアミン0.374 mL (2.68 mmol)および塩化ベンゾイル0.154 mL (1.3

4 mmol)より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒドを90 mg (92%)得た。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.54 - 7.74 (m, 7H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 8.07 (m, 2H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 13.63 (brs, 1H).

工程 5

後述の実施例 14 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド 62 mg (0.17 mmol) およびトリフェニルホスホラニリデン酢酸 *tert*-ブチル 146 mg (0.388 mmol) より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-(E)-5-(2-*tert*-ブトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾールを80 mg (定量的)得た。

【0082】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 1.51 (s, 9H), 6.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 8H), 8.05 - 8.08 (m, 2H), 8.48 - 8.50 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.48 (brs, 1H), 13.36 (brs, 1H).

工程 6

実施例 1 の工程 3 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-(E)-5-(2-*tert*-ブトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾール 78 mg (0.17 mmol) をトリフルオロ酢酸 0.60 mL (7.8 mmol) で処理することにより、化合物 23 を 47 mg (69%)得た。

【0083】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 6.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.83 (m, 8H), 8.03 - 8.10 (m, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 13.46 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 411[M+1] $^+$

【0084】

実施例 2 (E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビ

ニル] - 5 - (4-カルボキシベンズアミド) - 1H-インダゾール (化合物 24)

工程 1

参考例 5 に準じて、ヨウ化 (5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウム 525 mg (1.01 mmol)、4-ベンズアミドピリジン-3-カルボキサルデヒド 214 mg (0.946 mmol) および炭酸カリウム 392 mg (2.84 mmol) より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル) ビニル] - 5-ニトロ-1H-インダゾールを 196 mg (54%) 得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.53 - 7.66 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.05 (dt, $J = 1.6$ Hz, 6.9 Hz, 2H), 8.21 (dd, $J = 2.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

TOF-MS (m/z); 384[M-1] $^-$

工程 2

後述する参考例 4 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル) ビニル] - 5-ニトロ-1H-インダゾール 194 mg (0.503 mmol) を 10%パラジウム炭素 (50%含水晶) 194 mg 存在下、ヒドラジン-水和物 0.49 mL (10 mmol) で処理することにより、(E)-5-アミノ-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル) ビニル] - 1H-インダゾールを 137 mg (77%) 得た。

【0086】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 4.68 (brs, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 4H), 8.03 (dt, $J = 1.7$ Hz, 6.6 Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H), 12.76 (brs, 1H).

工程 3

後述の実施例 4 に準じて、(E)-5-アミノ-3-[2-(4-ベンズアミ

ドピリジン-3-イル) ビニル] - 1 H-インダゾール 133 mg (0.374 mmol)、
トリエチルアミン 0.42 mL (3.0 mmol) および塩化テレフタル酸モノメチル 446 mg
(2.25 mmol) より、(E) - 3 - [2 - (4 - ベンズアミドピリジン-3-イル)
) ビニル] - 5 - (4 - メトキシカルボニルベンズアミド) - 1 H-インダゾール
を 157 mg (81%) 得た。

【0087】

TOF-MS (m/z); 518[M+1]⁺

工程 4

後述の実施例 12 の工程 2 に準じて、(E) - 3 - [2 - (4 - ベンズアミド
ピリジン-3-イル) ビニル] - 5 - (4 - メトキシカルボニルベンズアミド)
- 1 H-インダゾール 100 mg (0.193 mmol) を 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液
30 mL (30 mmol) で処理することにより、化合物 24 を 63 mg (65%) 得た。

【0088】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 7.38 - 7.67 (m, 8H), 8.00 (dd, J = 1.7 Hz
, 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.46
(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.42 (brs, 1H), 10.44
(brs, 1H), 13.21 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 504[M+1]⁺

【0089】

実施例 3 (E) - 5 - アセトアミド - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル]
] - 1 H-インダゾール (化合物 3)

化合物 G 58 mg (0.25 mmol) をピリジン 0.60 mL に溶解し、無水酢酸 0.070 mL
(0.74 mmol) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 9/1/1) で精製し、さらに酢酸エチルにてトリチュレーションすることにより、化合物 3 を 26 mg (38%) 得た。

【0090】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 2.07 (s, 3H), 7.37 (d, J = 16.7 Hz, 1H),

7.41 (dd, $J = 4.5$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 13.18 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 279[M+1]⁺

【0091】

実施例4 (E)-5-ベンズアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物4)

化合物G 31 mg (0.13 mmol)をN-メチルピロリドン0.4 mLに溶解し、トリエチルアミン0.072 mL (0.52 mmol)および塩化ベンゾイル0.045 mL (0.39 mmol)を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 9/1) で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションを行うことにより、化合物4を13 mg (29%)得た。

【0092】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ; 7.42 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.75 (m, 6H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.16 (dd, $J = 1.5$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 10.32 (brs, 1H), 13.22 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 341[M+1]⁺

【0093】

実施例5 (E)-5-ブタンアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物5)

実施例4に準じて、化合物G 30 mg (0.13 mmol)、トリエチルアミン0.072 mL (0.52 mmol)および塩化バレリル0.046 mL (0.39 mmol)より、化合物5を14 mg (33%)得た。

【0094】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ; 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.41 (

dd, $J = 4.6$ Hz, 8.3 Hz, $1H$), 7.49 (m, $2H$), 7.63 (d, $J = 16.7$ Hz, $1H$), 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, $1H$), 8.40 (s, $1H$), 8.46 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.6 Hz, $1H$), 8.81 (d, $J = 1.7$ Hz, $1H$), 9.90 (brs, $1H$), 13.16 (brs, $1H$).

TOF-MS (m/z); $321[M+1]^+$

【0095】

実施例 6 (E)-5-(3-インドリル) アセトアミド-3-[2-(3-ピリジル) ビニル]-1H-インダゾール (化合物 6)

化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、インドール-3-酢酸 33 mg (0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 29 mg (0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 36 mg (0.19 mmol) の混合物にテトラヒドロフラン 0.8 mL を加え、室温にて 2 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 9/1) で精製し、さらに酢酸エチルにてトリチュレーションを行うことにより、化合物 6 を 16 mg (32%) 得た。

【0096】

1H -NMR (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ ; 3.76 (s, $2H$), 6.98 (t, $J = 6.9$ Hz, $1H$), 7.06 (dd, $J = 6.9$ Hz, 7.9 Hz, $1H$), $7.28 - 7.65$ (m, $8H$), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, $1H$), 8.40 (s, $1H$), 8.44 (brs, $1H$), 8.79 (brs, $1H$), 10.15 (brs, $1H$), 10.91 (brs, $1H$), 13.17 (brs, $1H$).

TOF-MS (m/z); $394[M+1]^+$

【0097】

実施例 7 (E)-5-[3-(フェニルスルホニル) プロパンアミド]-3-[2-(3-ピリジル) ビニル]-1H-インダゾール (化合物 7)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、3-(フェニルスルホニル) プロピオン酸 41 mg (0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 29 mg (0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 36 mg (0.19 mmol) より、化合物 7 を 25 mg (46%) 得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 3H), 7.92 - 7.95 (m, 2H), 8.13 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.12 (brs, 1H), 13.19 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 433[M+1] $^+$

【0099】

実施例 8 (E) - 5 - [5 - オキソ - 5 - (2 - チエニル) ペンタンアミド] - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 8)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、5 - オキソ - 5 - (2 - チエニル) 吉草酸 38 mg (0.19 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 29 mg (0.19 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 36 mg (0.19 mmol) より、化合物 8 を 12 mg (23%) 得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1.97 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 13.17 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 417[M+1] $^+$

【0101】

実施例 9 (E) - 5 - (ピラジンカルボキサミド) - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 9)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、2 - ピラジンカルボン酸 24 mg (0.19 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 29 mg (0.19 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸

塩36 mg (0.19 mmol)より、化合物 9 を6.4 mg (15%)得た。

【0 1 0 2】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.79 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 343[M+1] $^+$

【0 1 0 3】

実施例 1 0 (E) - 5 - (5 - メトキシインドール - 3 - イル) アセトアミド - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 1 0)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、5 - メトキシインドール - 3 - 酢酸 39 mg (0.19 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 29 mg (0.19 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 36 mg (0.19 mmol) より、化合物 1 0 を 21 mg (39%) 得た。

【0 1 0 4】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.0$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 1.5$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 10.15 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H), 13.18 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 424[M+1] $^+$

【0 1 0 5】

実施例 1 1 (E) - 5 - (4 - ピリジンカルボキサミド) - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 1 1)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、isonicotinic acid 24 mg (0.19 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 29 mg (0.19 mmol) および

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩36 mg (0.19 mmol)より、化合物11を8.7 mg (20%)得た。

【0106】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.41 (dd, $J = 4.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.59 (brs, 1H), 13.27 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 342[M+1] $^+$

【0107】

実施例12 (E)-5-(4-カルボキシベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物12)

工程1

実施例4に準じて、化合物G 108 mg (0.458 mmol)、トリエチルアミン0.51 mL (3.7 mmol)および塩化テレフタル酸モノメチル546 mg (2.75 mmol)より、(E)-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾールを132 mg (72%)得た。

【0108】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3.90 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.09 - 8.18 (m, 5H), 8.46 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 10.51 (brs, 1H), 13.25 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 399[M+1] $^+$

工程2

(E)-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール129 mg (0.324 mmol)を、テトラヒドロフラン(10 mL)-メタノール(14 mL)混合溶媒に溶解し、1 mol / L水酸化ナトリウム水溶液5.0 mL (5.0 mmol)および水3 mLを加えて室温にて2時間攪拌した。減圧下有機溶媒を留去し、1 mol / L塩酸でpH = 4に調整後、生成した沈殿を濾取

し、エタノール-水混合溶媒にて加熱トリチュレーションすることにより、化合物 12 を 77 mg (62%) 得た。

【0109】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.42 (dd, $J = 5.3$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.07 - 8.14 (m, 4H), 8.17 (dt, $J = 1.8$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.49 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 385 $[M+1]^+$

【0110】

実施例 13 (E) - 5 - (3 - ピリジンカルボキサミド) - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 13)

実施例 6 に準じて、化合物 G 30 mg (0.13 mmol)、ニコチン酸 23 mg (0.19 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 29 mg (0.19 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 36 mg (0.19 mmol) より、化合物 13 を 8.6 mg (20%) 得た。

【0111】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.416 (dd, $J = 4.6$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.424 (dd, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 4.7$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (dt, $J = 1.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.5$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.77 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.52 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 342 $[M+1]^+$

【0112】

実施例 14 (E) - 5 - (2 - メトキシカルボニルビニル) - (E) - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] - 1 H - インダゾール (化合物 14)

化合物 F 32 mg (0.14 mmol) および トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル

78 mg (0.23 mmol)の混合物にトルエン2 mLを加えて30分間加熱還流した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 9/1) にて精製することにより、化合物14を36 mg (88%)得た。

【0113】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.74 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 4.6$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 1.7$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).
TOF-MS (m/z); 306 $[M+1]^+$

【0114】

実施例15 (E)-5-(2-カルボキシビニル)-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物15)

実施例12の工程2に準じて、化合物14 10 mg (0.031 mmol)を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.22 mL (0.22 mmol)で処理することにより、化合物15を8.6 mg (85%)得た。

【0115】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 6.58 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 4.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.20 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.48 (brd, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H), 13.39 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 292 $[M+1]^+$

【0116】

実施例16 (E)-5-[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物16)

参考例5に準じて、化合物F 46 mg (0.20 mmol)、臭化(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)トリフェニルホスホニウム128 mg (0.260 mmol)および炭

酸カリウム38 mg (0.27 mmol)より、化合物16を16 mg (21%)得た。

【0117】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3.85 (s, 3H), 7.39 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.6 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 1.0 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.24 (brdd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.50 (dd, J = 1.3 Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 13.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 382[M+1] $^+$

【0118】

実施例17 (E)-5-[2-(4-カルボキシフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物17)

実施例12の工程2に準じて、化合物16 16 mg (0.041 mmol)を1 mol / L水酸化ナトリウム水溶液0.67 mL (0.67 mmol)で処理することにより、化合物17を12 mg (82%)得た。

【0119】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 3.85 (s, 3H), 7.39 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.6 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.75 (J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 1.0 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.24 (brdd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.50 (dd, J = 1.3 Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 13.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 368[M+1] $^+$

【0120】

実施例18 (E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物18)

工程1

化合物E 2.02 g (6.73 mmol)をジクロロメタン80 mLに懸濁し、トリエチルア

ミン2.8 mL (20 mmol)および塩化ベンゼンスルホニル1.94 mL (15.1 mmol)を加えて室温にて12時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムにてアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 2／1）にて精製し、さらにメタノールにてトリチュレーションすることにより、1-ベンゼンスルホニル体を2.08 g (70%)得た。

【0121】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 7.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 1.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 0.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

TOF-MS (m/z); 441 $[\text{M}+1]^+$

工程 2

得られたベンゼンスルホニル体49 mg (0.11 mmol)、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム7.6 mg (0.011 mmol)およびヨウ化第一銅2.3 mg (0.012 mmol)に、アルゴンガスをバブリングしたトリエチルアミン0.60 mL (4.3 mmol)およびプロパルギルアルコール0.007 mL (0.1 mmol)を加えて100℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチル、水およびテトラヒドロフランを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール 9／1）にて精製することにより、1-ベンゼンスルホニル-（E）-5-（3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル）-3-[2-（3-ピリジル）ビニル]-1 H-インダゾールを9.8 mg (21%)得た。

【0122】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 4.55 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 4.8$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.63 (m, 5H), 7.88 (dt, $J = 1.7$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 3H), 8.17 (dd, $J = 0.7$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.55 (brd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H).

工程 3

1-ベンゼンスルホニル-(E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニ-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール 21 mg (0.051 mmol) にメタノール 1 mL を加え、加熱還流下 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL (0.5 mmol) を加えて 13 時間加熱還流した。室温に冷却後、酢酸エチル、水およびテトラヒドロフランを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 9/1) にて精製することにより、化合物 18 を 5.0 mg (36%) 得た。

【0123】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.18 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 13.38 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 276 $[M+1]^+$

【0124】

実施例 19 (E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (化合物 19)

化合物 E 1.04 g (3.47 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、0°C にて水素化ナトリウム 152 mg (3.81 mmol) を加えて同温度にて 20 分間攪拌した後、-78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.56 mol / L ヘキサン溶液) 3.3 mL (5.1 mmol) を加えて同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に炭酸ガスをバブリングし、同温度にてさらに 30 分間攪拌し、室温に昇温後、ドライアイスを加えてさらに 30 分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えた後、10 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液で水層をアルカリ性とし、希水酸化ナトリウム水溶液で有機層から目的物を抽出した。水層を合して酢酸エチルで洗浄した後、6 mol / L 塩酸で酸性とし、生じた沈殿を濾取することにより、化合物 19 を 655 mg (71%) 得た。

【0125】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.43 (dd, $J = 4.9$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.24 (dt, $J = 1.8$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 12.86 (brs, 1H), 13.52 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 266[M+1] $^+$

【0126】

実施例 20 N-(2-アミノフェニル)-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (化合物 20)

ジクロロメタン 1.5 mL にトリフェニルホスフィンオキシド 207 mg (0.745 mmol) を加え、0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.061 mL (0.37 mmol) を加えて同温度にて 30 分間攪拌した。この反応液に、化合物 19 39 mg (0.15 mmol) および 1, 2-フェニレンジアミン 16 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 懸濁液を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 9/1/1) にて精製することにより、化合物 20 を 8.3 mg (16%) 得た。

【0127】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 4.95 (brs, 2H), 6.62 (dt, $J = 1.4$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.4$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 1.4$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 1.4$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 4.7$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, $J = 1.7$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.75 (brs, 1H), 13.47 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 354[M-1] $^-$

【0128】

実施例 21 (E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル)-

3- [2- (3-ピリジル) ビニル] - 1H-インダゾール (化合物 21)

実施例 14 で得られた化合物 14 201.3 mg (0.66 mmol) をジクロロメタン 40 mL に溶解し、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol / L トルエン溶液) 2.6 mL (2.63 mmol) を加え、同温度にて1時間攪拌後、徐々に室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、(+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液とクロロホルムを加え、析出した黄色固体を吸引濾過により取得し、水で洗浄した。濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣と黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 20/1) にて精製することにより、化合物 21 を 138.4 mg (76%) 得た。

【0129】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 5.2$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.43 (dt, $J = 5.2$ Hz, 15.9 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.62 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 8.12 - 8.22 (m, 2H), 8.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

TOF-MS (m/z); 278[M+1] $^+$

【0130】

実施例 22 (E)-5- [2- (3-カルボキシフェニル) ビニル] - (E)-3- [2- (3-ピリジル) ビニル] - 1H-インダゾール (化合物 22)

工程 1

化合物 F 55 mg (0.22 mmol)、臭化 (3-メトキシカルボニルフェニルメチル) トリフェニルホスホニウム 142 mg (0.289 mmol) およびヨウ化リチウム 40 mg (0.30 mmol) の混合物にテトラヒドロフラン 10 mL、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン 0.15 mL (1.0 mmol) を加えて終夜加熱還流した。室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 2

00/10/1) にて精製することにより、(E)-5-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾールを24 mg (29%)得た。

【0131】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 3.96 (s, 3H), 7.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 6H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.92 (dt, $J = 1.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 1.7$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.77 (brd, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.08 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 382[M+1] $^+$

工程 2

実施例 12 の工程 2 に準じて、(E)-5-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール 24 mg (0.063 mmol) を 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL (1.0 mmol) で処理することにより、化合物 22 を 12 mg (52%) 得た。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.40 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.61 (m, 5H), 7.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 3H), 8.19 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (brd, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 13.29 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 368[M+1] $^+$

【0133】

参考例 1 (E)-5-ニトロ-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 D)

濃硝酸 0.013 mL (2.9 mmol) に、氷冷下濃硫酸 0.013 mL (2.5 mmol)、次いで化合物 2 93 mg (0.42 mmol) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液を 10 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、濃縮乾固後、エタノールにて再結晶することにより、化合物 D を 51 mg (45%) 得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.43 (dd, $J = 4.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.62 (

d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 2H), 8.49 (dd, $J = 1.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 13.86 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 267[M+1]⁺

【0135】

参考例2 (E)-5-ブロモ-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物E)

工程1

公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、74巻、2009頁 (1952年)] に準じて得られる、5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチル 16.44 g (61.09 mmol) をテトラヒドロフラン 610 mL に溶解し、窒素気流下、 -78°C にて 1.0 mol / L 水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン溶液) 305 mL (305 mmol) を 20 分間かけて加え、攪拌下徐々に 0°C まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物 98.23 g (304.9 mmol) を加えて室温にて終夜攪拌し、さらに無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾールを 13.81 g (定量的) 得た。

【0136】

$R_f = 0.5$ (クロロホルム/メタノール 9/1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.04 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 8.30 (s, 1H).

工程2

5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール 100 mg (0.440 mmol) に、アセトニトリル 3.8 mL および臭化トリフェニルホスホニウム 301 mg (0.877 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。室温に冷却後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションすることにより、臭化 (5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウムを 75 mg (32%) 得た。

【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 5.58 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 7.24 - 8.05 (m, 18H), 13.35 (brs, 1H).

工程 3

参考例 5 に準じて、臭化 (5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウム 20 mg (0.036 mmol)、ピリジン-3-カルボキサルデヒド 0.0031 mL (0.033 mmol) および炭酸カリウム 15 mg (0.11 mmol) より、化合物 E を 5.8 mg (58%) 得た。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.35 (dd, $J = 4.8$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 13.35 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 298[M-1] $^-$

【0139】

参考例 3 (E)-5-ホルミル-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 F)

化合物 E 2.03 g (6.76 mmol) をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解し、氷冷下 水素化ナトリウム 298 mg (7.44 mmol) を加えて 40 分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.56 mol / L ヘキサン溶液) 6.5 mL (10 mmol) を加えて、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に *N,N*-ジメチルホルムアミド 1.57 mL (20.3 mmol) を加えて、同温度にて攪拌しながら飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を水-2-プロパノール混合溶媒にて再結晶することにより、化合物 F を 888 mg (56%) 得た。

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.44 (dd, $J = 4.6$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.3$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 2.0$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 2.0$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

), 10.08 (s, 1H).

TOF-MS (m/z); 250[M+1]⁺

【0141】

参考例4 (E)-5-アミノ-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物G)

化合物D 1.02 g (3.84 mmol)をエタノール200 mLに懸濁させ、10%パラジウム炭素(50%含水量) 512 mgを加え、70℃にて攪拌しながらヒドラジン-水和物1.87 mL (38.4 mmol)を加えて同温度にて40分間攪拌した。反応混合物を0℃に急冷し、セライト濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール 15/1)で精製し、さらにクロロホルムにてトリチュレーションを行うことにより、化合物Gを592 mg (65%)得た。

【0142】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 4.89 (brs, 2H), 6.82 (dd, J = 2.0 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.6 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 1.8 Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 12.80 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 237[M+1]⁺

【0143】

参考例5 (E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物2)

ヨウ化(1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム10.0 g (19.2 mmol)をメタノール120 mLに懸濁させ、3-ピリジンカルボキサルデヒド1.8 mL (19 mmol)および炭酸カリウム7.96 g (57.6 mmol)を加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1 mol/L塩酸で抽出後、水層を10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、生成した沈殿を濾取後、エタノール-水混合溶媒にて再結晶することにより、化合物2を2.14 g (50%)得た。

【0144】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.21 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H).

TOF-MS (m/z); 222[M+1] $^+$

【0145】

製剤例 1 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 2	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯デンプン	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

【0146】

【発明の効果】

本発明により、脳神経変性疾患の治療等に有用な JNK 阻害剤、または JNK 阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用な新規インダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩が提供される。

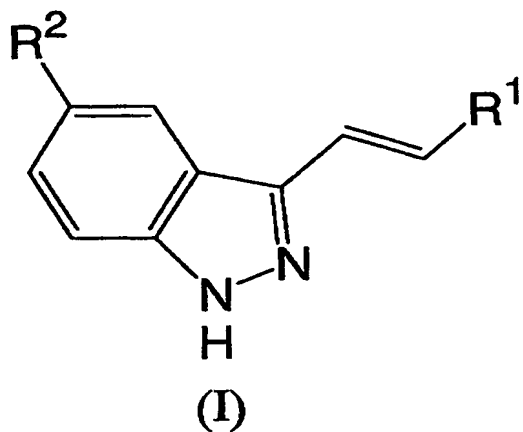
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 インダゾール誘導体を有効成分とするJNK阻害剤を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^2 は、水素原子、 NR^3R^4 （式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル等を表す）、カルボキシ、低級アルケニル等を表す〕で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK阻害剤を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 5 1 3 4 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 2 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社